



Nagoya City University Academic Repository

学位の種類	博士（薬科学）
報告番号	甲第1758号
学位記番号	第355号
氏名	山村 英斗
授与年月日	令和2年3月25日
学位論文の題名	低酸素ストレスにおける脳微小血管内皮細胞の増殖・死機構に関与するイオンチャネルの病態生理学的意義の解明
論文審査担当者	主査： 星野 真一 副査： 山村 寿男，中川 秀彦，井上 靖道

氏 名	やまむら ひでと 山村 英斗
学位の種類	博士（薬科学）
学位の番号	薬博第 355 号
学位授与の日付	令和 2 年 3 月 25 日
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学位論文題目	低酸素ストレスにおける脳微小血管内皮細胞の増殖・死機構に關与するイオンチャネルの病態生理学的意義の解明
論文審査委員	（主査）教授 星野 真一 （副査）教授 山村 壽男・教授 中川 秀彦・准教授 井上 靖道

論文内容の要旨

本研究では、低酸素および酸化ストレス環境下での脳微小血管内皮細胞の増殖と死の分子メカニズムに關与するイオンチャネルを明らかにし、その病態生理学的意義の解明を目指した。本研究における成果は以下の通りである。

1) 低酸素培養下の脳微小血管内皮細胞の異常増殖機構に關与するカリウムチャネルの病態生理学的意義の解明

脳虚血を想定した低酸素ストレス環境下の脳微小血管内皮細胞において、HIF-1 α ～dynamin2～Kir2.1 カリウムチャネル経路を介した細胞内へのカルシウム流入促進が、脳微小血管内皮細胞の異常増殖に關与することが明らかとなった。本研究成果は、脳動脈硬化や低酸素脳症などの脳虚血病態を対象とした創薬研究や、血液脳関門の生理機能の理解において重要な知見となることが期待される。

2) 酸化ストレス培養下の脳微小血管内皮細胞の細胞死機構に關与するカルシウム流入チャネルの病態生理学的意義の解明

酸化ストレス環境下の脳微小血管内皮細胞において、Orai1 カルシウムチャネルを介した細胞内へのカルシウム流入が減少することで、酸化ストレスによる細胞死を亢進することが明らかとなった。本研究成果は、酸化ストレスを介した脳微小血管内皮細胞及び血液脳関門の破綻メカニズムの解明において重要な知見となることが期待される。

論文審査の結果の要旨

本研究では、脳虚血を想定した低酸素ストレス環境下の脳微小血管内皮細胞において、HIF-1 α ～dynamin2～Kir2.1 カリウムチャネル経路を介した細胞内へのカルシウム流入促進が、脳微小血管内皮細胞の異常増殖に關与することを明らかにした。また、酸化ストレス環境下の脳微小血管内皮細胞において、Orai1 カルシウムチャネルを介した細胞内へのカルシウム流入が減少することで、酸化ストレスによる細胞死を亢進することも明らかにした。本研究成果は、脳虚血病態を対象とした創薬研究や、血液脳関門の生理機能の理解において重要な知見となることが期待される。

以上より、本研究は博士（薬科学）の学位授与に相応しいと判断した。